

INDOL-DERIVATE ALS SEROTONIN-WIEDERAUFNAHME-INHIBITOREN

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Indol-Derivate, Verfahren zu deren Herstellung und Verwendung der Verbindungen zur Herstellung von
5 Medikamenten zur Behandlung und Prophylaxe von Krankheiten, die mit der Serotonin-Wiederaufnahme und/oder Serotonin-Rezeptoren zusammenhängen (Serotonin, 5-Hydroxytryptamin, 5-HT).

10 Vom 5-HT-Rezeptor sind z.B. folgende Typen bekannt: 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₆, 5-HT₇. Weiterhin findet man Subtypen wie beispielsweise 5-HT_{1D α} und 5-HT_{1D β} , die sich in Gewebespezifität, Wirkungsweise und weiteren Eigenschaften unterscheiden.

15 Aus der WO9951575 sind Indolderivate bekannt, die 5-HT_{1A}-Autorezeptoren und 5-HT-Transporter beeinflussen und zur Behandlung von Depressionen eingesetzt werden können.

20 Die DE19514567 beschreibt Piperazinylobenzofurane mit Wirkungen auf das Zentralnervensystem, die EP0655442 beschreibt Piperazinderivate mit Tachykinin-antagonistischer Wirkung.

Indolpiperazinderivate sind aus der EP0648767, US5532241, EP0407844, EP0376607, BE771285, GB1075156, GB118064, FR1551082 und aus der
25 EP 0 736 525 bekannt. Diese Verbindungen stellen wirksame Serotonin-Wiederaufnahmehemmer und 5-HT_{1A}-Rezeptoragonisten dar.

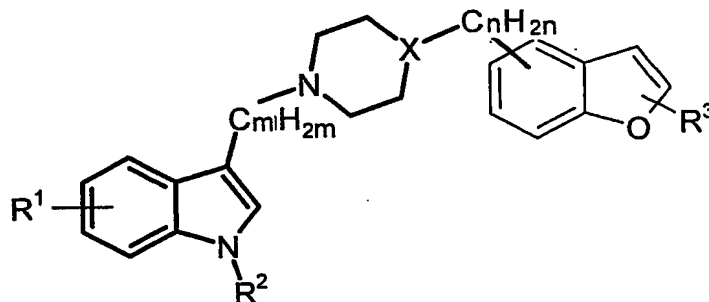
Aus der WO9616056, WO9617842, WO9718202, WO9718203, WO9745432 und WO9719943 sind Indolpiperidin- und
30 Indolpiperazinderivate bekannt, die wirksame 5-HT_{1D α} -Rezeptoragonisten darstellen. Die darin offenbarten Verbindungen werden aufgrund ihrer

vasokonstriktorisches Wirkung zur Behandlung von Krankheiten in Zusammenhang mit Migräne verwendet.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen aufzufinden, die zur Herstellung von Medikamenten verwendet werden können.

Es wurde gefunden, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze bei guter Verträglichkeit wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen. Überraschend wurde gefunden, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1 Wirkungen auf das Zentralnervensystem aufweisen. Sie wirken als selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, zeigen serotonin-agonistische und -antagonistische Eigenschaften und beeinflussen so die serotoninerge Transmission. Insbesondere zeigen sie 5-HT_{1A}-agonistische Wirkungen und eine Affinität zum Serotonin Rezeptor Subtyp 5-HT₄.

Gegenstand der Erfindung sind deshalb Verbindungen der Formel I



X = N oder CH,
 R¹, R³ = unabhängig voneinander H, OH, OA, CN, Hal, COR⁴ oder CH₂R⁴,
 R² = H, ein gegebenenfalls durch Hal ein oder mehrfach substituiertes, lineares oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, Alkaryl, Alkheteroaryl, oder Heteroaryl,

$R^4 = OH, OA, NH_2, NHB$ oder NB_2 ,

A, B = unabhängig voneinander Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

m = 2, 3, 4, 5 oder 6 und

n = 0, 1, 2, 3 oder 4

- 5 ist, sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I.

- 10 A und B sind unabhängig voneinander vorzugsweise unverzweigt und haben 1, 2, 3, 4, 5, oder 6 C-Atome.

- Alkyl mit 1-6 C-Atomen bedeutet vorzugsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl, weiterhin bevorzugt Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl,
15 aber auch n-Pentyl, neo-Pentyl, Isopentyl oder n-Hexyl.

- Alkaryl bedeutet Alkyl mit 1-6 C-Atomen verbunden mit einem aromatischen Ringsystem aus 6 oder 10 Zentren wie z. B. Benzyl oder Phenethyl.

20

Alkheteroaryl bedeutet Alkyl mit 1-6 C-Atomen verbunden mit einem aromatischen Heterocyclus aus 5, 6 oder 10 Zentren wie z. B. Pyridin-2-ylmethyl.

- 25 Heteroaryl bedeutet ein monovalenter monocyclischer oder bicyclischer Heterocyclus mit 5-12 Ringatomen, der wenigstens einen aromatischen Ring aufweist, wobei 1, 2 oder 3 Ringatome ausgewählt sind unter N, O oder S. Heteroaryl ist gegebenenfalls unabhängig voneinander mit 1-4 Substituenten substituiert, beispielsweise ausgewählt unter Alkyl,
30 Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Hal, NO, CN, Alkoxy, NH_2 , Acylamino, Monoalkylamino, Dialkylamino, Halogenalkyl, Halogenalkoxy oder Heteroalkyl. Beispiele für Heteroaryle sind Pyridyl, Furanyl, Thienyl,

Thiazolyl, Isothiazolyl, Triazolyl, Imidazolyl, Isoxazolyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl,
Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Benzofuranyl, Tetrahydrobenzofuranyl,
Isobenzofuranyl, Benzothiazolyl, Benzoisothiazolyl, Benzotriazolyl, Indolyl,
Isoindolyl, Benzoxazolyl, Chinolyl, Tetrahydrochinolyl, Isochinolyl,
5 Benzoimidazolyl, Benzisoxazolyl, oder Benzothieryl oder Derivate davon.

Bervorzugt sind die Verbindungen der Formel I, worin

X = N,

R¹, R³ = unabhängig voneinander CN, COR⁴ oder CH₂R⁴,

10 R² = ein lineares oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, Alkaryl,
Alkheteroaryl, oder Heteroaryl,

R⁴ = OH, NH₂, NHB oder NB₂,

A, B = unabhängig voneinander Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

m = 4 und

15 n = 0

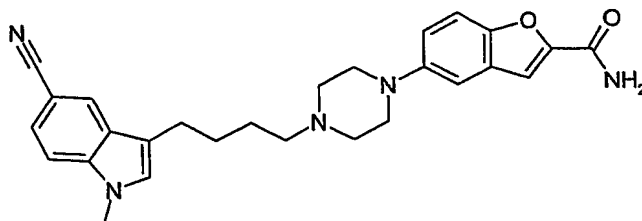
ist, sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

Besonders bevorzugt sind die Verbindungen

- 20 a) 5-{4-[4-(5-Cyano-1-ethyl-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-
benzofuran-2-carbonsäureamid
b) 5-{4-[4-(5-Cyano-1-isopropyl-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-
benzofuran-2-carbonsäureamid
c) 5-{4-[4-(1-Benzyl-5-cyano-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-
25 benzofuran-2-carbonsäureamid
d) 5-{4-[4-(5-Cyano-1-propyl-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-
benzofuran-2-carbonsäureamid
e) 5-{4-[4-(5-Cyano-1-pyridin-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-
1-yl}-benzofuran-2-carbonsäureamid und
30 f) 5-{4-[4-(5-Cyano-1-phenethyl-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-
benzofuran-2-carbonsäureamid

und insbesondere die Verbindung 5-{4-[4-(5-Cyano-1-methyl-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carbonsäureamid.

5



10 Erfindungsgemäß sind auch alle physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere dieser Verbindungen, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

15 Gegenstand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen (Stereoisomeren), die Enantiomeren, die Racemate, die Diastereomeren sowie Hydrate und Solvate dieser Verbindungen.

Unter pharmazeutisch oder physiologisch unbedenklichen Derivaten versteht man z.B. Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen, als auch
20 sogenannte Prodrug-Verbindungen. Unter Prodrug-Verbindungen versteht man mit z.B. Alkyl- oder Acylgruppen, Zuckern oder Oligopeptiden abgewandelte Verbindungen der Formel I, die im Organismus rasch zu den wirksamen erfindungsgemäßen Verbindungen gespalten oder freigesetzt werden. Hierzu gehören auch bioabbaubare Polymerderivate der
25 erfindungsgemäßen Verbindungen, wie dies z.B. in Int. J. Pharm. 115 (1995), 61-67 beschrieben ist.

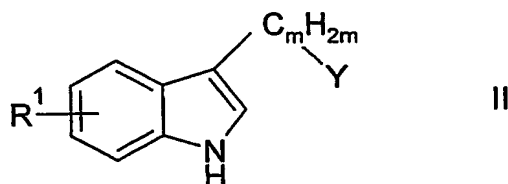
Als Säureadditionssalze kommen anorganische oder organische Salze aller physiologisch oder pharmakologisch unbedenklichen Säuren in Frage,
30 beispielsweise Halogenide, insbesondere Hydrochloride oder Hydrobromide, Lactate, Sulfate, Citrate, Tartrate, Maleate, Fumarate, Oxalate, Acetate, Phosphate, Methylsulfonate oder p-Toluolsulfonate.

Unter Solvaten der Verbindungen der Formel I werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen an die Verbindungen der Formel I verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind beispielsweise Hydrate, wie Monohydrate oder Dihydrate oder Alkoholate, d.h. Additionsverbindungen mit Alkoholen wie beispielsweise mit Methanol oder Ethanol.

Gegenstand der Erfindung sind auch Mischungen der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I, z.B. Gemische zweier Diastereomere z.B. im Verhältnis 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 oder 1:1000. Besonders bevorzugt handelt es sich um Mischungen zweier stereoisomerer Verbindungen.

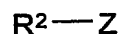
Gegenstand der Erfindung ist außerdem ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I, gekennzeichnet dadurch,

a) dass man eine Verbindung der Formel II, worin R^1 und m die oben angegebenen Bedeutungen haben und Y ein Halogen, insbesondere Chlor, ist oder ein mit einer dem Fachmann bekannten Schutzgruppe versehener Alkohol ist,



mit einer Verbindung III umgesetzt, worin R^2 die oben angegebenen Bedeutungen hat und Z eine dem Fachmann bekannte Abgangsgruppe darstellt, wie beispielsweise p-Tosyl, Trifluormethansulfonyl, Methansulfonyl, Benzolsulfonyl, Br, Cl oder I

- 7 -



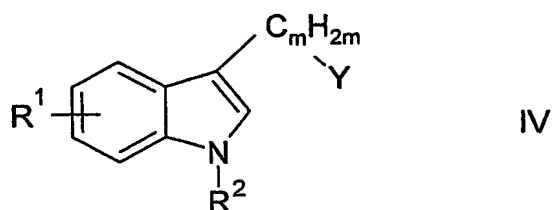
III

und

5

b) dass man die nach a) erhaltene Verbindung der Formel IV

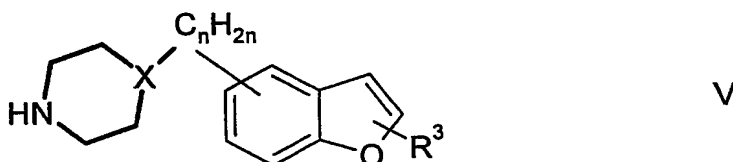
10



IV

mit einer Verbindung der Formel V oder einem Salz davon, worin R^3 , X und n die oben angegebenen Bedeutungen haben

15



V

20

in einem Lösungsmittel gegebenenfalls unter Basenzusatz bei der Siedetemperatur des Lösungsmittels umsetzt, oder

25

c) dass man die Base einer Verbindung der Formel I durch Behandlung mit einer Säure in eines ihrer Salze überführt.

Es ist auch möglich die Reaktion jeweils stufenweise durchzuführen.

30

Die Ausgangsverbindungen der Formel II, III, VI und V sind in der Regel bekannt. Sind sie neu, so können sie nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so dass man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

5

Die Ausgangsstoffe können in Abwesenheit eines Lösungsmittels in einem verschlossenen Reaktionsgefäß oder einem Autoklav zusammengeführt (verschmolzen) werden. Es ist jedoch auch möglich, die Ausgangsstoffe in Anwesenheit eines inerten Lösungsmittels reagieren zu lassen.

10

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Heptan, Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol, Xylol, Trichlorethylen-, 1,2- Dichlorethantetra-chlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether (bevorzugt für die Substitution am Indolstickstoff), Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon (NMP) oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Ester wie Ethylacetat, Carbonsäuren oder Säureanhydride, wie z. B. wie Essigsäure oder Acetanhydrid, Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol, gegebenenfalls auch Gemische der genannten Lösungsmittel untereinander oder Gemische mit Wasser.

15

20

25

Die Reaktion kann auch in heterogener Phase ausgeführt werden, wobei vorzugsweise eine wässrige Phase und eine Benzol- oder Toluol-Phase verwendet werden. Hier kommt ein Phasentransfer-Katalysator zum Einsatz, wie beispielsweise Tetrabutylammoniumiodid und gegebenenfalls ein Acylierungskatalysator, wie beispielsweise Dimethylaminopyridin.

30

Die Menge des Lösungsmittels ist nicht kritisch, vorzugsweise können 10 g bis 500 g Lösungsmittel je g der umzusetzenden Verbindung der Formel I zugesetzt werden.

- 5 Vorteilhaft kann die Zugabe eines säurebindenden Mittels sein, z.B. ein Alkalimetall oder Erdalkalimetallhydroxid, -carbonat oder -bicarbonat oder andere Alkalimetall- oder Erdalkalimetallsalze schwacher Säuren, vorzugsweise ein Kalium-, Natrium- oder Calciumsalz, oder die Zugabe einer organischen Base, wie beispielsweise an Triethylamin, Dimethylamin, 10 Pyridin oder Chinolin, oder ein Überschuss der Aminkomponente.

Geeignete Reaktionstemperaturen liegen bei Temperaturen von 10 bis 180°C, vorzugsweise bei 20 bis 150°C und ganz besonders bevorzugt bei 15 40 bis 100°C.

- 15 Bevorzugt wird bei einem Druck von 1 bis 200 bar und bei Temperaturen zwischen -80° und +150°C gearbeitet, besonders bevorzugt bei Raumtemperatur und Normaldruck. Vorzugsweise bei 1,5 bis 120 bar und insbesondere bei 2 bis 100 bar.

- 20 Bevorzugt wird bei einem pH-Wert von 6 bis 10 gearbeitet.

- Die Dauer der Umsetzung hängt von den gewählten Reaktionsbedingungen ab. In der Regel beträgt die Reaktionsdauer 0.5 Stunden bis 10 Tage, 25 vorzugsweise 1 bis 24 Stunden. Bei Verwendung einer Mikrowelle kann die Reaktionszeit auf Werte von 1 bis 60 Minuten reduziert werden.

- Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach bekannten Methoden hergestellt, wie 30 sie in der Literatur beschrieben sind (z. B. in Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) so z.B. unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen

bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher beschriebenen Varianten Gebrauch machen.

- 5 Durch übliche Aufarbeitungsschritte wie z. B. Wasserzugabe zum Reaktionsgemisch und Extraktion können die Verbindungen der Formel II nach Entfernung des Lösungsmittels erhalten werden. Es kann vorteilhaft sein, zur weiteren Reinigung des Produktes eine Destillation oder Kristallisation anzuschließen.
- 10 Eine Säure der Formel I kann mit einer Base in das dazugehörige Additionssalz überführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Säure und der Base in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und einschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Basen in Frage, die physiologisch
- 15 unbedenkliche Salze liefern. So kann die Säure der Formel I mit einer Base (z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in das entsprechende Metall-, insbesondere Alkali- oder Erdalkalimetall- oder in das entsprechende Ammoniumsalz umgewandelt werden. Für diese Umsetzung kommen auch organische Basen in Frage, die physiologisch
- 20 unbedenkliche Salze liefern, wie z.B. Ethanolamin.

- Andererseits kann eine Base der Formel I mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz überführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten
- 25 Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie
- 30 Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische, ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder

Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylelessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxysulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-
5 mom- und disulfonsäuren oder Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und/oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet
10 werden.

Es wurde gefunden, dass die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze gut verträglich sind und wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen, da sie besondere
15 Wirkungen auf das Zentralnervensystem zeigen. Insbesondere hemmen sie die 5-HT-Wiederaufnahme. Die Verbindungen weisen außerdem eine hohe Affinität zu dem 5-HT_x-Rezeptoren auf (bei 5-HT_x bedeutet X: 1A oder 4) und zeigen serotonin-agonistische und -antagonistische Eigenschaften. Durch eine 5-HT-agonistische Wirkung und eine 5-HT-
20 Wiederaufnahmehemmung verbleibt Serotonin länger im synaptischen Spalt und die Serotonin-Wirkung wird verstärkt. Wirkstoffe mit derartigen Eigenschaften eignen sich deshalb insbesondere als Antidepressiva und Anxiolytika. Die Verbindungen der Formel I hemmen die Bindung von tritierten Serotoninliganden an hippocampale Rezeptoren (Cossery et al.,
25 European J. Pharmacol. 140 (1987), 143-155) und die synaptosomale Serotoninwiederaufnahme (Sherman et al., Life Sci. 23 (1978), 1863-1870).

Zum in-vitro Nachweis der 5-HT-Wiederaufnahmehemmung wird die synaptosomale Wiederaufnahmehemmung (Wong et al., Neuropsychopharmacology 8 (1993), 22-33) und der p-Chloramphetaminantagonismus
30 (Fuller et al. J. Pharmacol. Exp. Ther. 212 (1980), 115-119) gemessen. Die Serotonin-Wiederaufnahmehemmung kann darüber hinaus auch mithilfe

der Waldmeier-Methode ex-vivo im Hirngewebe der Maus untersucht werden (European J. Pharmacol. 1977, 46, 387-92), sowie durch die von DiChiara beschriebene Mikrodialyse (Trends in Pharmacol. Sci., 11 (1990), 116-121). Dazu wird eine physiologische Lösung durch einen in ein
5 Rattenhirn implantierten Mikrodialyse-Behälter perfundiert. Die Lösung nimmt dabei die im Gehirn freigesetzten Neurotransmitter auf und wird nachfolgend analysiert. So ist der 5-HT-Gehalt in der Lösung nach Perfusion zur im Gehirn freigesetzten Menge proportional und er steigt beispielsweise nach Gabe eines 5-HT-Wiederaufnahmehemmers an
10 (Gardier et al., Fundam. Clin. Pharmacol., 10 (1996), 16-27).

Die 5-HT_{1A}-agonistische Wirkung kann man in-vitro beispielsweise mithilfe des (Serotonin-) Bindungstests messen, wie von Matzen et al. (J. Med. Chem., 43 (2000), 1149-57) beschrieben, insbesondere auf Seite 1156 mit
15 Verweis auf Eur. J. Pharmacol., 140 (1987), 143-155. Darüber hinaus kann die 5-HT_{1A}-agonistische Wirkung mithilfe des von Newman-Tancredi et al. (Eur. J. Pharmacol. 307 (1996), 107-11) beschriebenen GTPgammaS-Tests gemessen werden.

20 Weiterhin können nach Gabe der Verbindungen der Formel I Veränderungen der DOPA-Akkumulation im Striatum und der 5-HT-Akkumulation im N. raphe auftreten (Seyfried et al., Europ. J. Pharmacol. 160 (1989), 31-41). Außerdem können analgetische und blutdrucksenkende Wirkungen auftreten. So wird bei kathedertragenden
25 wachen, spontan hypertonen Ratten (Methode vergl. Weeks and Jones, Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 104 (1960), 646-648) der direkt gemessene Blutdruck nach peroraler Gabe der Verbindungen gesenkt. Verbindungen der Formel I eignen sich deshalb auch zur Prophylaxe und Behandlung der Folgen cerebraler Infarktgeschehen (Apoplexia cerebri) wie Schlaganfall
30 und cerebraler Ischämien.

Gegenstand der Erfindung ist insbesondere die Verwendung der Verbindungen der Formel I sowie ihrer physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen als Serotonin-Rezeptor-Liganden und/oder zur Serotonin-Wiederaufnahmehemmung. Erfindungsgemäß ist insbesondere die Verwendung der Verbindungen der Formel I als 5-HT_{1A}-Agonisten und als Inhibitoren der 5-HT-Wiederaufnahme.

Gegenstand der Erfindung ist somit insbesondere auch die Verwendung von Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Krankheiten, insbesondere von Krankheiten, die mit dem Serotonin-Rezeptor und/oder der Serotonin-Wiederaufnahme in Zusammenhang stehen.

Erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I können aufgrund ihrer Molekülstruktur chiral sein und können dementsprechend in verschiedenen enantiomeren Formen auftreten. Sie können daher in racemischer oder in optisch aktiver Form vorliegen. Da sich die pharmazeutische Wirksamkeit der Racemate bzw. der Stereoisomere der erfindungsgemäßen Verbindungen unterscheiden kann, kann es wünschenswert sein, die Enantiomere zu verwenden. In diesen Fällen kann das Endprodukt oder aber bereits die Zwischenprodukte in enantiomere Verbindungen, durch dem Fachmann bekannte chemische oder physikalische Maßnahmen, aufgetrennt oder bereits als solche bei der Synthese eingesetzt werden.

Da Verbindungen der Formel I die Serotonin-Wiederaufnahme hemmen und gleichzeitig 5-HT_{1A}-agonistische Eigenschaften aufweisen, eignen sie sich insbesondere als Antidepressiva und Anxiolytika.

Gegenstand der Erfindung ist deshalb auch die Verwendung von Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate, und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen zur Herstellung eines Medikaments als Anxiolytikum, Antidepressivum, Neuroleptikum und/oder Antihypertonikum und/oder zur positiven Beeinflussung von Zwangsverhalten (OCD), Schlafstörungen, tardiver Dyskinesien, Lernstörungen, altersabhängiger Erinnerungsstörungen, Eßstörungen wie Bulimie oder IBS und/oder Sexualfunktionsstörungen. Besonders bevorzugt ist die Verwendung zur Herstellung eines Medikaments als Antidepressivum. Verbindungen der Formel I können weiterhin und auch als Zwischenprodukte zur Herstellung anderer Arzneimittelwirkstoffe verwendet werden.

Die Verbindungen der Formel I eignen sich sowohl in der Veterinär- als auch in der Humanmedizin zur Behandlung von Funktionsstörungen des Zentralnervensystems sowie von Entzündungen.

Gegenstand der Erfindung ist somit die Verwendung von Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Psychosen, Schizophrenie, schizoaffektiver Psychose, Cyclothymie, Epilepsien, Krämpfen, Depression (Subtypen schwerer Depression und cyclothymische Depression), krankhaften Angstzuständen (Subtypen von Panikattacken mit oder ohne Agoraphobie), Übererregung, Hyperaktivität, Stresserkrankungen, posttraumatischen Stressstörungen, Schlafstörungen, Narkolepsie, zyklische manisch depressive Erkrankung, Aufmerksamkeitsstörungen bei Kindern und Jugendlichen, tiefgreifenden Entwicklungsstörungen und Störungen des Sozialverhaltens mit geistiger Retardierung, Zwangserkrankungen im engeren (OCD) und weiteren Sinne (OCSD), Suchterkrankungen, Störungen in der Nahrungsaufnahme oder Eßstörungen, beispielsweise Bulimie, Übergewicht oder Anorexia nervosa,

- insbesondere Irritable Bowl Syndrom (IBS), Fibromyalgie, sowie psychiatrischen Symptomen im Rahmen der Altersdemenz und der Demenz vom Alzheimer-Typ, kognitiven Leistungsstörungen (Lern- und Erinnerungsstörungen), insbesondere altersabhängiger
- 5 Erinnerungsstörungen, Demenz, tardiven Dyskinesien, neurodegenerativen Erkrankungen, wie Parkinsonsche Krankheit, Morbus Alzheimer, Huntington-Krankheit, Lathyrismus, amyotropher Lateralsklerose, Lewy Körperchen Demenz, Tourette Syndrom, sexuellen Funktionsstörungen, prämenstruellem Syndrom, Akromegalie, Hypogonadismus, sekundärer
- 10 Amenorrhoe, unerwünschter puerperaler Laktation, extrapyramidalen Bewegungserkrankungen, zur Behandlung von Nebenwirkungen, die bei der Behandlung von extrapyramidalen Bewegungserkrankungen mit konventionellen Anti-Parkinson-Medikamenten auftreten und von extrapyramidalen Symptomen (EPS), Spannungszuständen,
- 15 Nebenwirkungen der Hypertoniebehandlung, die durch Neuroleptika (z.B. mit α -Methyldopa) induziert werden oder zur Prophylaxe, Behandlung und Kontrolle von cerebralen Infarktgeschehen (Apoplexia cerebri), wie Schlaganfall und cerebraler Ischämien oder zur Behandlung von Schmerz, insbesondere chronischer Schmerz, Migräne, ZNS-Trauma, Hypoglykämie,
- 20 Asthma, Glaukom, Zytomegalie und zur Behandlung von anderen degenerativen Retinaerkrankungen, Inkontinenz, Tinnitus, oder zur Behandlung von durch Aminoglycosid-Antibiotika induziertem Verlust des Gehörs.
- 25 Insbesondere sind sie jedoch geeignet als Arzneimittelwirkstoffe für Anxiolytika, Antidepressiva, Antipsychotika, Neuroleptika, Antihypertonika und/oder zur positiven Beeinflussung von Zwangsverhalten (OCD), Schlafstörungen, tardiver Dyskinesien, Lernstörungen, altersabhängiger Erinnerungsstörungen, Eßstörungen wie Bulimie oder IBS und/oder
- 30 Sexualfunktionsstörungen.

Die Verbindungen der Formel I können zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen verwendet werden, insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei werden sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoff(en) in eine geeignete Dosierungsform gebracht.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind deshalb pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend wenigstens eine Verbindung der Formel I und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate, und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen. Gegenstand der Erfindung sind insbesondere auch solche pharmazeutische Zubereitungen, die weitere Träger- und/oder Hilfsstoffe enthalten, sowie auch solche pharmazeutische Zubereitungen, die wenigstens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff enthalten.

Gegenstand der Erfindung ist insbesondere auch ein Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate, und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen zusammen mit einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls mit einem weiteren Arzneimittelwirkstoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden.

Als Trägersubstanzen kommen organische oder anorganische Stoffe in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle (wie Sonnenblumenöl oder

Lebertran), Benzylalkohole, Polyethylenglykole, Gelatine, Kohlehydrate wie Laktose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Lanolin oder Vaseline.

Welche Hilfsstoffe für die gewünschte Arzneimittelformulierung geeignet sind, ist dem Fachmann auf Grund seines Fachwissens geläufig. Neben

- 5 Lösungsmitteln z.B. Wasser, physiologische Kochsalzlösung oder Alkohole wie z.B. Ethanol, Propanol oder Glycerin, Zuckerlösungen wie Glucose oder Mannitlösungen oder eine Mischung der genannten Lösungsmittel, Gelbildnern, Tablettenhilfsstoffen und anderen Wirkstoffträgern können beispielsweise Gleitmittel, Stabilisatoren und/oder Netzmittel, Emulgatoren,
- 10 Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Antioxidantien, Dispergiermittel, Entschäumer, Puffersubstanzen, Geschmacks- und/oder Aromastoffe bzw. Geschmackskorrigentien, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler oder Farbstoffe verwendet werden. Falls erwünscht, können erfindungsgemäße Zubereitungen oder Medikamente einen oder
- 15 mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, beispielsweise ein oder mehrere Vitamine.

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Set (Kit) bestehend aus getrennten Packungen von

- 20 a) einer wirksamen Menge einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen und
- b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.

25

Das Set enthält geeignete Behälter, wie Schachteln oder Kartons, individuelle Flaschen, Beutel oder Ampullen. Das Set kann z.B. separate Ampullen enthalten, in denen jeweils eine wirksame Menge einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutische unbedenklichen

30 Derivate, Solvate, Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und eine wirksame Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs gelöst oder in lyophilisierter Form vorliegt.

Zur enteralen Applikation (oral oder rektal) dienen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Sirupe, Säfte, Tropfen oder Suppositorien, zur parenteralen Applikation (subkutan oder intravenös) Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Creme, Pasten, Lotionen, Gele, Sprays, Schäume, Aerosole, Lösungen (z.B. Lösungen in Alkoholen wie Ethanol oder Isopropanol, Acetonitril, DMF, Dimethylacetamid, 1,2-Propandiol oder deren Gemischen untereinander und/oder mit Wasser) oder Puder. Insbesondere für topische Anwendungen kommen auch liposomale Zubereitungen in Betracht. Die Verbindungen und/oder deren physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate können auch lyophilisiert und die erhaltenden Lyophilisate beispielsweise zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Sie können ferner als Nasensprays verabreicht werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können an Menschen oder Tiere, insbesondere Säugetiere, wie Affen, Hunde, Katzen, Ratten oder Mäuse verabreicht werden und bei der therapeutischen Behandlung des menschlichen oder des tierischen Körpers sowie bei der Bekämpfung der oben aufgeführten Krankheiten verwendet werden. Sie können weiterhin als Diagnostika oder als Reagenzien Verwendung finden.

Bei Verwendung von erfindungsgemäßen Zubereitungen oder Medikamenten werden die erfindungsgemäßen Verbindungen und/oder dessen physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate in der Regel analog zu bekannten, käuflich erhältlichen Zubereitungen oder Präparaten verwendet, vorzugsweise in Dosierungen zwischen 0,1 und 500 mg, insbesondere 5 und 300 mg pro Anwendungseinheit. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen 0,001 und 250 mg/kg, insbesondere 0,01 und 100 mg/kg Körpergewicht. Die Zubereitung kann ein- oder mehrmals pro Tag verabreicht werden, z.B. zwei-, drei- oder viermal

am Tag. Jedoch hängt die individuelle Dosierung für einen Patienten von einer großen Zahl individueller Faktoren ab, wie beispielsweise von der Wirksamkeit der jeweils verwendeten Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, Ernährung, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsrate, von der Kombination mit anderen Arzneimitteln und von der Schwere und Dauer der jeweiligen Erkrankung. Die orale Applikation ist bevorzugt.

Ein Maß für die Aufnahme eines Arzneimittelwirkstoffs in einen Organismus ist seine Bioverfügbarkeit. Wird der Arzneimittelwirkstoff in Form einer Injektionslösung dem Organismus intravennös zugeführt, so liegt seine absolute Bioverfügbarkeit, d.h. der Anteil des Pharmakons, der unverändert im systemischen Blut, d.h. in den großen Kreislauf gelangt, bei 100%. Bei oraler Gabe eines therapeutischen Wirkstoffs liegt der Wirkstoff in der Regel als Feststoff in der Formulierung vor und muss sich daher zuerst auflösen, damit er die Eintrittsbarrieren, beispielsweise den Gastrointestinaltrakt, die Mundschleimhaut, nasale Membranen oder die Haut, insbesondere das Stratum corneum, überwinden kann bzw. vom Körper resorbiert werden kann. Daten zur Pharmakokinetik, d.h. zur Bioverfügbarkeit können analog zu der Methode von J. Shaffer et al., J. Pharm. Sciences, 88 (1999), 313-318 erhalten werden.

Auch ohne weitere Ausführungsformen wird davon ausgegangen, dass ein Fachmann die obige Beschreibung im weitesten Umfang nutzen kann. Die bevorzugten Ausführungsformen sind deshalb lediglich als beschreibende, keineswegs aber als in irgendeiner Weise limitierende Offenbarung aufzufassen.

Die folgenden Beispiele sollen somit die Erfindung erläutern, ohne sie zu begrenzen. Sofern nichts anderes angegeben ist, bedeuten Prozentangaben Gewichtsprozent. Alle Temperaturen sind in Grad Celsius angegeben. "Übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-

Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, filtriert, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und /oder durch Kristallisation.

5 Rf-Werte an Kieselgel;

Massenspektrometrie: EI (Elektronenstoßionisation): M^+

FAB (Fast Atom Bombardment): $(M+H)^+$

THF (Tetrahydrofuran), NMP (N-Methylpyrrolidon), DMSO (Dimethylsulfoxid), EE (Ethylacetat), MeOH (Methanol), DC (Dünnschichtchromatographie)

10

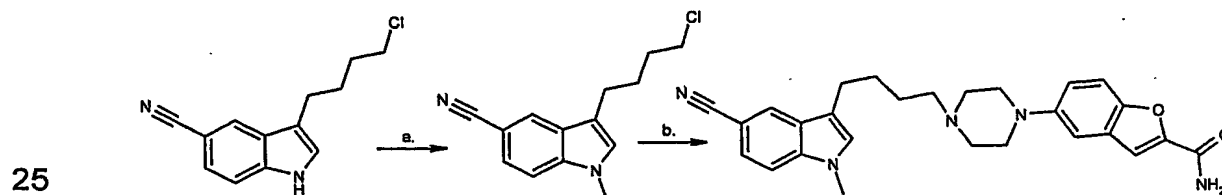
Die folgenden Substanzen wurden synthetisiert und charakterisiert. Die Herstellung und Charakterisierung der Substanzen ist jedoch auch auf anderen Wegen für den Fachmann durchführbar.

15

Beispiel 1:

Synthese von 5-{4-[4-(5-Cyano-1-methyl-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carbonsäureamid

20



25

a.: Es werden 0,8 g (20 mmol) NaH in 20 ml THF suspendiert und bei Raumtemperatur eine Lösung von 4,6 g (20 mmol) 3-(4-Chloro-butyl)-1H-indol-5-carbonitril in 50 ml THF zugetropft. Die gelbe Lösung wird 30 Minuten nachgerührt und dann eine Lösung von 1,2 ml (20 mmol) Iodmethan in 30 ml THF zugetropft. Die gelbe Lösung wird 1 h bei

30

Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung eingeeengt und der Rückstand mit Ethylacetat und Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Man erhält 5,4 g öligen Rückstand, welcher mit 15 ml Diethylether und 5 ml Petrolether kristallisiert, abgesaugt und mit wenig Diethylether gewaschen wird. Nach dem Trocknen an Luft erhält man 3,2 g grobe hellgelbe Kristalle $[M+H]^+$ ESI-MS 457.

b.: 540 mg (2,2 mmol) des nach a. erhaltenen Indols werden zusammen mit 490 mg (2 mmol) 5-Piperazin-1-yl-benzofuran-2-carbonsäureamid und 0,9 ml Triethylamin in 5 ml NMP suspendiert und erhitzt. Die entstandene Lösung wird zweimal 4 Stunden bei 120°C Badtemperatur gerührt und über 10 Stunden auf Raumtemperatur abgekühlt.

Das Reaktionsgemisch wird in 100 ml Wasser eingerührt. Dabei fallen feine Kristalle aus. Diese werden abgesaugt, mit Wasser gewaschen und über Nacht an der Luft getrocknet. Die resultierenden 0,9 g hellbraune Kristalle werden schließlich chromatographisch zu 0,8 g heller Kristalle aufgereinigt. Diese werden in Aceton heiß gelöst und mit einem Milliliter ethanolischer HCl versetzt. Es fallen sofort weiße Kristalle aus. Diese werden nochmals heiß verrührt, abgesaugt und mit Aceton gewaschen.

Berechnet C=61,4 H=5,9 N=13,2 Cl=13,4

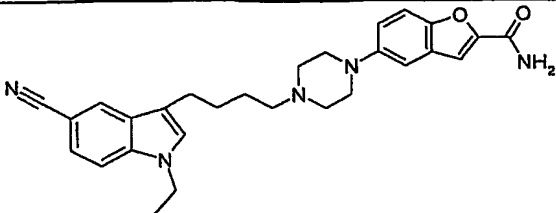
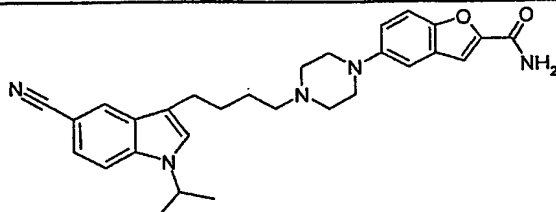
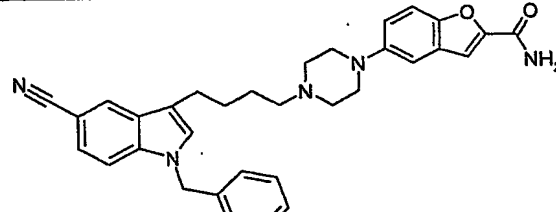
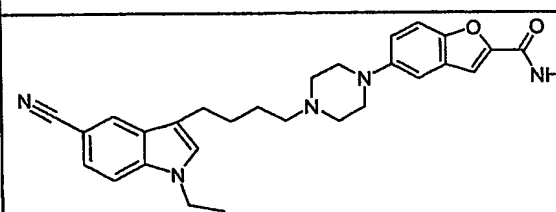
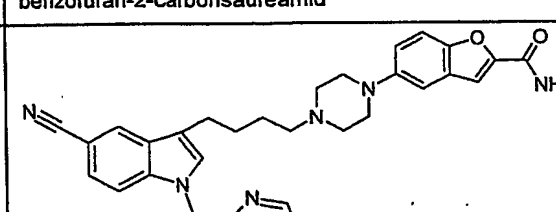
Gefunden C=60,7 H=6,0 N=13,1 Cl=12,7

Berechnet auf Dihydrochlorid

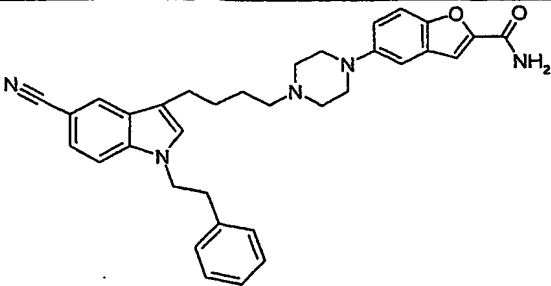
Beispiel 2:

Analog Beispiel 1 werden u.a. folgenden Produkte hergestellt:

Nr.	Struktur	$[M+H]^+$
-----	----------	-----------

		(ESI-MS)
5	1  5-[4-[4-(5-Cyano-1-ethyl-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl]-benzofuran-2-carbonsäureamid	471
10	2  5-[4-[4-(5-Cyano-1-isopropyl-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl]-benzofuran-2-carbonsäureamid	485
15	3  5-[4-[4-(1-Benzyl-5-cyano-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl]-benzofuran-2-carbonsäureamid	533
20	4  5-[4-[4-(5-Cyano-1-propyl-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl]-benzofuran-2-carbonsäureamid	485
25	5  5-[4-[4-(5-Cyano-1-pyridin-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl]-benzofuran-2-carbonsäureamid	534
30		

5

	piperazin-1-yl]-benzofuran-2-carbonsäureamid	
6	 <p>5-{4-[4-(5-Cyano-1-phenethyl-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carbonsäureamid</p>	547

10

Beispiel 3: Ergebnisse der Rezeptorbindungstests

Eine Vielzahl der synthetisierten Verbindungen besitzt nanomolare Affinität zu den 5-HT_{1A}-Rezeptoren, sowie eine nanomolare

15

Wiederaufnahmehemmung von Serotonin.

5-{4-[4-(5-Cyano-1-methyl-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carbonsäureamid (siehe Beispiel 1)

20

SSRI	2.6 nmol/l (IC ₅₀)
5HT _{1A}	96 nmol/l (IC ₅₀)
5HT ₄	21 nmol/l (IC ₅₀)

Beispiel 4: Injektionsgläser

25

Eine Lösung von 100 g einer Verbindung der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes

30 Injektionsglas enthält 5 mg einer Verbindung der Formel I.

Beispiel 5: Suppositorien

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g einer Verbindung der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und lässt erkalten.
5 Jedes Suppositorium enthält 20 mg einer Verbindung der Formel I.

Beispiel 6: Lösung

10 Man bereitet eine Lösung aus 1 g einer Verbindung der Formel I, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung
15 kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

Beispiel 7: Salbe

Man mischt 500 mg einer Verbindung der Formel I mit 99,5 g Vaseline
20 unter aseptischen Bedingungen.

Beispiel 8: Tabletten

25 Ein Gemisch von 1 kg einer Verbindung der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpresst, derart, dass jede Tablette 10 mg einer Verbindung der Formel I enthält.

30

Beispiel 9: Dragees

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

5

Beispiel 10: Kapseln

2 kg einer Verbindung der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine-kapseln gefüllt, so dass jede Kapsel 20 mg einer Verbindung der Formel I enthält.

10

Beispiel 11: Ampullen

Eine Lösung von 1 kg einer Verbindung der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg einer Verbindung der Formel I.

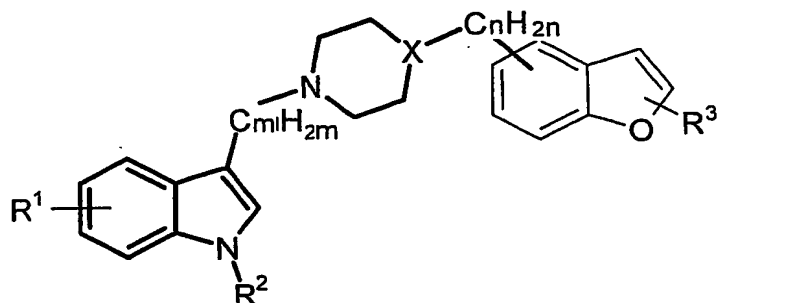
20

25

30

Ansprüche

1. Verbindungen der Formel I



X = N oder CH,

R¹, R³ = unabhängig voneinander H, OH, OA, CN, Hal, COR⁴ oder CH₂R⁴,

R² = H, ein gegebenenfalls durch Hal ein oder mehrfach substituiertes, lineares oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, Alkaryl, Alkheteroaryl, oder Heteroaryl,

R⁴ = OH, OA, NH₂, NHB oder NB₂,

A, B = unabhängig voneinander Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

m = 2, 3, 4, 5 oder 6 und

n = 0, 1, 2, 3 oder 4

ist, sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

X = N,

R¹, R³ = unabhängig voneinander CN, COR⁴ oder CH₂R⁴,

R² = ein lineares oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, Alkaryl, Alkheteroaryl, oder Heteroaryl,

R⁴ = OH, NH₂, NHB oder NB₂,

A, B = unabhängig voneinander Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

m = 4 und

n = 0

5 ist, sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

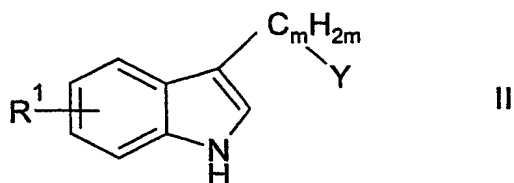
3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2

- 10 a) 5-{4-[4-(5-Cyano-1-methyl-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carbonsäureamid
- b) 5-{4-[4-(5-Cyano-1-ethyl-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carbonsäureamid
- c) 5-{4-[4-(5-Cyano-1-isopropyl-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carbonsäureamid
- 15 d) 5-{4-[4-(1-Benzyl-5-cyano-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carbonsäureamid
- e) 5-{4-[4-(5-Cyano-1-propyl-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carbonsäureamid
- 20 f) 5-{4-[4-(5-Cyano-1-pyridin-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carbonsäureamid
- g) 5-{4-[4-(5-Cyano-1-phenethyl-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carbonsäureamid

25 4. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I, gekennzeichnet dadurch, dass man

- a) eine Verbindung der Formel II, worin R¹ und m die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und Y ein Halogen ist oder ein mit einer dem Fachmann bekannten Schutzgruppe versehener
- 30 Alkohol ist,

- 28 -



5

mit einer Verbindung der Formel III umgesetzt, worin R^2 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen hat und Z eine dem Fachmann bekannte Abgangsgruppe darstellt, wie beispielsweise p-Tosyl, Trifluormethansulfonyl, Methansulfonyl, Benzolsulfonyl, Br, Cl oder I

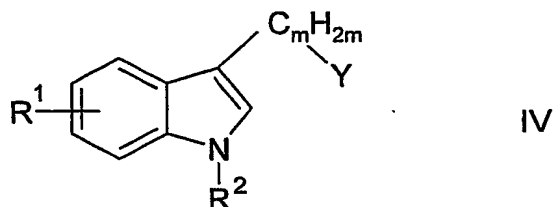
10



und

15

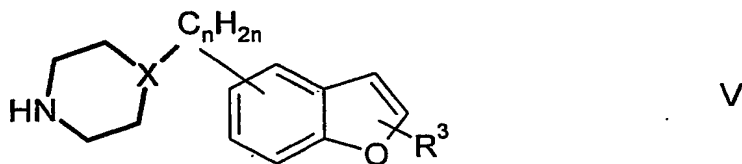
b) dass man die nach a) erhaltene Verbindung der Formel IV



20

mit einer Verbindung der Formel V oder einem Salz davon, worin R^3 , X und n die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben

25



30

in einem Lösungsmittel gegebenenfalls unter Basenzusatz bei der Siedetemperatur des Lösungsmittels umgesetzt, oder

- 5 c) dass man die Base einer Verbindung der Formel I durch Behandlung mit einer Säure in eines ihrer Salze überführt.
5. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3 sowie ihre physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und
- 10 Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen als Serotonin-Rezeptor-Liganden und/oder zur Serotonin-Wiederaufnahmehemmung.
6. Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend wenigstens eine Verbindung
- 15 nach einem der Ansprüche 1 bis 3 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.
7. Pharmazeutische Zubereitung, nach Anspruch 6 enthaltend weitere
- 20 Träger- und/oder Hilfsstoffe.
8. Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend wenigstens eine Verbindung
- nach einem der Ansprüche 1 bis 3 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere,
- 25 einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen sowie wenigstens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.
9. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung nach einem der
- 30 Ansprüche 1 bis 3 und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen zusammen mit einem festen,

flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.

- 5 10. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Krankheiten.
- 10 11. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Krankheiten, die mit dem Serotonin-Rezeptor und/oder der Serotonin-
15 Wiederaufnahme in Zusammenhang stehen.
- 20 12. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen zur Herstellung eines Medikaments als Anxiolytikum, Antidepressivum, Neuroleptikum und/oder Antihypertonikum und/oder zur positiven Beeinflussung von Zwangsverhalten (OCD), Schlafstörungen, tardiver Dyskinesien, Lernstörungen, altersabhängiger Erinnerungsstörungen, Eßstörungen wie Bulimie oder
25 IBS und/oder Sexualfunktionsstörungen.
- 30 13. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Psychosen, Schizophrenie, schizoaffektiver Psychose, Cyclothymie, Epilepsien, Krämpfen, Depression (Subtypen schwerer Depression und

cyclothymische Depression), krankhaften Angstzuständen (Subtypen von Panikattacken mit oder ohne Agoraphobie), Übererregung, Hyperaktivität, Stresserkrankungen, posttraumatischen Stressstörungen, Schlafstörungen, Narkolepsie, zyklische manisch depressive Erkrankung, Aufmerksamkeitsstörungen bei Kindern und Jugendlichen, tiefgreifenden Entwicklungsstörungen und Störungen des Sozialverhaltens mit geistiger Retardierung, Zwangserkrankungen im engeren (OCD) und weiteren Sinne (OCSD), Suchterkrankungen, Störungen in der Nahrungsaufnahme oder Eßstörungen, beispielsweise Bulimie, Übergewicht oder Anorexia nervosa, insbesondere Irritable Bowl Syndrom (IBS), Fibromyalgie, sowie psychiatrischen Symptomen im Rahmen der Altersdemenz und der Demenz vom Alzheimer-Typ, kognitiven Leistungsstörungen (Lern- und Erinnerungsstörungen), insbesondere altersabhängiger Erinnerungsstörungen, Demenz, tardiven Dyskinesien, neurodegenerativen Erkrankungen, wie Parkinsonsche Krankheit, Morbus Alzheimer, Huntington-Krankheit, Lathyrismus, amyotropher Lateralsklerose, Lewy Körperchen Demenz, Tourette Syndrom, sexuellen Funktionsstörungen, prämenstruellem Syndrom, Akromegalie, Hypogonadismus, sekundärer Amenorrhoe, unerwünschter puerperaler Laktation, extrapyramidalen Bewegungserkrankungen, zur Behandlung von Nebenwirkungen, die bei der Behandlung von extrapyramidalen Bewegungserkrankungen mit konventionellen Anti-Parkinson-Medikamenten auftreten und von extrapyramidalen Symptomen (EPS), Spannungszuständen, Nebenwirkungen der Hypertoniebehandlung, die durch Neuroleptika (z.B. mit α -Methyldopa) induziert werden oder zur Prophylaxe, Behandlung und Kontrolle von cerebralen Infarktgeschehen (Apoplexia cerebri), wie Schlaganfall und cerebraler Ischämien oder zur Behandlung von Schmerz, insbesondere chronischer Schmerz, Migräne, ZNS-Trauma, Hypoglykämie, Asthma, Glaukom, Zytomegalie und zur Behandlung von anderen degenerativen Retinaerkrankungen,

Inkontinenz, Tinnitus, oder zur Behandlung von durch Aminoglycosid-Antibiotika induziertem Verlust des Gehörs.

14. Set (Kit) bestehend aus getrennten Packungen von

5

a) einer wirksamen Menge einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen und

b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.

10

15

20

25

30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/005546

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D405/12 C07D405/14 A61K31/4045 A61P25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 2004/054972 A (BOETTCHER HENNING ; MERCK PATENT GMBH (DE); VAN AMSTERDAM CHRISTOPH (D) 1 July 2004 (2004-07-01) claims page 26; example 5	1-14
X	EP 0 648 767 A (MERCK PATENT GMBH) 19 April 1995 (1995-04-19) cited in the application examples 1,4,5,7-10 claims	1-14
X	WO 99/05140 A (MIKKELSEN IVAN ; LUNDBECK & CO AS H (DK); MOLTZEN EJNER KNUD (DK); PER) 4 February 1999 (1999-02-04) claims claims examples 1u,1cc,1dd	1-14
-/--		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 August 2004

Date of mailing of the international search report

19/08/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kollmannsberger, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/005546

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No:
X	WO 02/083666 A (BOETTCHER HENNING ; MERCK PATENT GMBH (DE); RAUTENBERG WILFRIED (DE);) 24 October 2002 (2002-10-24) claims	1-14
X	HEWITT, NICOLA J. ET AL: "Studies comparing in vivo:in vitro metabolism of three pharmaceutical compounds in rats, dogs, monkeys, and humans 'by' using cryopreserved hepatocytes, microsomes, and collagen-gel-immobilized hepatocyte cultures" DRUG METABOLISM AND DISPOSITION , 29(7), 1042-1050 CODEN: DMDSAI; ISSN: 0090-9556, 2001, XP002291527 figure 1	1-14
A	EP 0 376 607 A (LUNDBECK & CO AS H) 4 July 1990 (1990-07-04) cited in the application claims	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/005546

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004054972	A	01-07-2004	DE 10259244 A1 WO 2004054972 A1	01-07-2004 01-07-2004
EP 0648767	A	19-04-1995	DE 4333254 A1 AT 153663 T AU 679774 B2 AU 7424494 A BR 1100891 A3 CA 2133152 A1 CN 1106811 A ,B CZ 9402370 A3 DE 59402902 D1 DK 648767 T3 EP 0648767 A1 ES 2105454 T3 GR 3024551 T3 HU 71833 A2 JP 7149762 A NO 943616 A PL 305216 A1 RU 2132848 C1 SK 118494 A3 US 5532241 A ZA 9407622 A	06-04-1995 15-06-1997 10-07-1997 13-04-1995 06-06-2000 31-03-1995 16-08-1995 12-04-1995 03-07-1997 22-12-1997 19-04-1995 16-10-1997 31-12-1997 28-02-1996 13-06-1995 31-03-1995 03-04-1995 10-07-1999 10-05-1995 02-07-1996 16-05-1995
WO 9905140	A	04-02-1999	AT 252575 T AU 736596 B2 AU 8534098 A BG 104148 A BR 9810790 A CA 2297825 A1 CN 1127501 B DE 69819173 D1 DE 69819173 T2 WO 9905140 A1 DK 1007523 T3 EA 1890 B1 EP 1007523 A1 ES 2206963 T3 HU 0002830 A2 IL 133990 A JP 2003524571 T NO 20000372 A NZ 502252 A PL 338194 A1 PT 1007523 T SI 1007523 T1 SK 952000 A3 TR 200000231 T2 US 2003018050 A1 US 6476035 B1 ZA 9806237 A	15-11-2003 02-08-2001 16-02-1999 31-05-2001 25-07-2000 04-02-1999 12-11-2003 27-11-2003 15-04-2004 04-02-1999 16-02-2004 22-10-2001 14-06-2000 16-05-2004 28-09-2001 17-09-2003 19-08-2003 21-03-2000 28-09-2001 09-10-2000 27-02-2004 29-02-2004 12-03-2001 21-07-2000 23-01-2003 05-11-2002 31-03-1999
WO 02083666	A	24-10-2002	DE 10112151 A1 BR 0208040 A CA 2440726 A1 CZ 20032712 A3 EE 200300447 A	19-09-2002 25-02-2004 24-10-2002 14-01-2004 15-12-2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/005546

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02083666	A	WO 02083666 A1	24-10-2002
		EP 1368346 A1	10-12-2003
		HU 0303449 A2	28-01-2004
		SK 12492003 A3	02-03-2004
EP 0376607	A 04-07-1990	AT 102184 T	15-03-1994
		AU 637991 B2	17-06-1993
		AU 4719889 A	05-07-1990
		CA 2006356 A1	28-06-1990
		DE 68913487 D1	07-04-1994
		DE 68913487 T2	04-08-1994
		DK 645689 A	29-06-1990
		EP 0376607 A1	04-07-1990
		ES 2062050 T3	16-12-1994
		FI 93005 B	31-10-1994
		IE 62668 B1	22-02-1995
		IL 92990 A	24-01-1995
		JP 2225460 A	07-09-1990
		JP 2895121 B2	24-05-1999
		NO 895281 A ,B,	29-06-1990
		NZ 231855 A	25-02-1992
		PT 92728 A ,B	29-06-1990
		US 5002948 A	26-03-1991
		ZA 8909960 A	28-11-1990

INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/005546

A. KLASSTIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D405/12 C07D405/14 A61K31/4045 A61P25/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BIOSIS

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
E	WO 2004/054972 A (BOETTCHER HENNING ; MERCK PATENT GMBH (DE); VAN AMSTERDAM CHRISTOPH (D) 1. Juli 2004 (2004-07-01) Ansprüche Seite 26; Beispiel 5	1-14
X	EP 0 648 767 A (MERCK PATENT GMBH) 19. April 1995 (1995-04-19) in der Anmeldung erwähnt Beispiele 1,4,5,7-10 Ansprüche	1-14
X	WO 99/05140 A (MIKKELSEN IVAN ; LUNDBECK & CO AS H (DK); MOLTZEN EJNER KNUD (DK); PER) 4. Februar 1999 (1999-02-04) Ansprüche Ansprüche Beispiele 1u,1cc,1dd	1-14

-/-



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

6. August 2004

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

19/08/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Kollmannsberger, M

INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/005546

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 02/083666 A (BOETTCHER HENNING ; MERCK PATENT GMBH (DE); RAUTENBERG WILFRIED (DE);) 24. Oktober 2002 (2002-10-24) Ansprüche	1-14
X	HEWITT, NICOLA J. ET AL: "Studies comparing in vivo:in vitro metabolism of three pharmaceutical compounds in rats, dogs, monkeys, and humans 'by! using cryopreserved hepatocytes, microsomes, and collagen-gel-immobilized hepatocyte cultures" DRUG METABOLISM AND DISPOSITION , 29(7), 1042-1050 CODEN: DMDSAI; ISSN: 0090-9556, 2001, XP002291527 Abbildung 1	1-14
A	EP 0 376 607 A (LUNDBECK & CO AS H) 4. Juli 1990 (1990-07-04) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche	1-14

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/005546

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2004054972 A	01-07-2004	DE 10259244 A1 WO 2004054972 A1	01-07-2004 01-07-2004
EP 0648767 A	19-04-1995	DE 4333254 A1 AT 153663 T AU 679774 B2 AU 7424494 A BR 1100891 A3 CA 2133152 A1 CN 1106811 A ,B CZ 9402370 A3 DE 59402902 D1 DK 648767 T3 EP 0648767 A1 ES 2105454 T3 GR 3024551 T3 HU 71833 A2 JP 7149762 A NO 943616 A PL 305216 A1 RU 2132848 C1 SK 118494 A3 US 5532241 A ZA 9407622 A	06-04-1995 15-06-1997 10-07-1997 13-04-1995 06-06-2000 31-03-1995 16-08-1995 12-04-1995 03-07-1997 22-12-1997 19-04-1995 16-10-1997 31-12-1997 28-02-1996 13-06-1995 31-03-1995 03-04-1995 10-07-1999 10-05-1995 02-07-1996 16-05-1995
WO 9905140 A	04-02-1999	AT 252575 T AU 736596 B2 AU 8534098 A BG 104148 A BR 9810790 A CA 2297825 A1 CN 1127501 B DE 69819173 D1 DE 69819173 T2 WO 9905140 A1 DK 1007523 T3 EA 1890 B1 EP 1007523 A1 ES 2206963 T3 HU 0002830 A2 IL 133990 A JP 2003524571 T NO 20000372 A NZ 502252 A PL 338194 A1 PT 1007523 T SI 1007523 T1 SK 952000 A3 TR 200000231 T2 US 2003018050 A1 US 6476035 B1 ZA 9806237 A	15-11-2003 02-08-2001 16-02-1999 31-05-2001 25-07-2000 04-02-1999 12-11-2003 27-11-2003 15-04-2004 04-02-1999 16-02-2004 22-10-2001 14-06-2000 16-05-2004 28-09-2001 17-09-2003 19-08-2003 21-03-2000 28-09-2001 09-10-2000 27-02-2004 29-02-2004 12-03-2001 21-07-2000 23-01-2003 05-11-2002 31-03-1999
WO 02083666 A	24-10-2002	DE 10112151 A1 BR 0208040 A CA 2440726 A1 CZ 20032712 A3 EE 200300447 A	19-09-2002 25-02-2004 24-10-2002 14-01-2004 15-12-2003

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/005546

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 02083666 A		WO 02083666 A1	24-10-2002
		EP 1368346 A1	10-12-2003
		HU 0303449 A2	28-01-2004
		SK 12492003 A3	02-03-2004
EP 0376607 A	04-07-1990	AT 102184 T	15-03-1994
		AU 637991 B2	17-06-1993
		AU 4719889 A	05-07-1990
		CA 2006356 A1	28-06-1990
		DE 68913487 D1	07-04-1994
		DE 68913487 T2	04-08-1994
		DK 645689 A	29-06-1990
		EP 0376607 A1	04-07-1990
		ES 2062050 T3	16-12-1994
		FI 93005 B	31-10-1994
		IE 62668 B1	22-02-1995
		IL 92990 A	24-01-1995
		JP 2225460 A	07-09-1990
		JP 2895121 B2	24-05-1999
		NO 895281 A ,B,	29-06-1990
		NZ 231855 A	25-02-1992
		PT 92728 A ,B	29-06-1990
		US 5002948 A	26-03-1991
		ZA 8909960 A	28-11-1990